

Title	<講演6> 照準を合わせろ! がんに対する放射線治療の現状と課題
Author(s)	原田, 浩
Citation	京都大学 附置研究所・センター シンポジウム: 京都からの挑戦 (第13回) 「地球社会の調和ある共存に向けて」 京大起春風(きょうだいはるかぜをおこす) - 報告書 - (2018), 13: 63-72
Issue Date	2018-10
URL	http://hdl.handle.net/2433/235344
Right	
Type	Presentation
Textversion	publisher

照準を合わせろ！がんに対する放射線治療の現状と課題

原田 浩（放射線生物研究センター 教授）



ご紹介どうもありがとうございました。放射線生物研究センターからまいりました原田と申します。私が所属しております放射線生物研究センターは、私たちの体が放射線を浴びたときに、どのような応答をするのか、私たちの体に放射線からの影響がどの様に及ぶのかという疑問に対して、生物学をもとに研究しているセンターです。

その中で私たちの研究室は、放射線を上手に私達の生活に役立てる方法を考える、特に放射線の医療応用、がんに対する放射線治療をいかに効率よくすることができるのかというところを研究しています。

まず、放射線とはどういうものなのかというところを簡単にお話しさせていただきたいと思います。

地球上に存在する全ての物質は、ご存知の通り“原子”でできています。原子の中には、陽子と中性子、そして電子がありますけれども、放射線というのは、高いエネルギーをもって高速で飛ぶそれらの粒子の総称です。また、きょうの午前中に少しお話がありましたけれども、私たちの目で見える光ですとか電波、こういったものも、もう少し波長が短くなりますと、高いエネルギーを持つことになります。そういった電磁波もまた放射線として知られています。

こういった放射線がもつ特徴・特性というのは何かといいますと、さまざまな物質を透過することができるということです。アルファ線、ベータ線、ガンマ線、エックス線、中性子線などはいずれも放射線で、それぞれが持つエネルギーの強さが異なりますので、そのエネルギーによって透過できる物質が異なることが知られています。

例えば、アルファ線は、紙1枚透過することができません。当然、人の体も透過することができませんので、人の体への影響は比較的小さいことが知られています。一方、ベータ線、ガンマ線やエックス線などはエネルギーが強くなるに従って、人の体を透過することができるようになってきます。

ただ、きょうのお話の最後のほうに出てきますけれども、エックス線は、鉛などを透過することはできません。これ、きょうの最後の方でもう一度出てきますので、ちょっと頭の片隅に置いておいていただければと思います。

この「放射線がいろんな物質を透過することができる特性」を、私たちは生活の中で活用しています。例えば、空港で飛行機に乗る前の手荷物検査が一例です。エックス線は、私たちの手荷物を透過することができ、かばんを開けなくても中身が見えますので、セ

キュリティーチェックに使えるわけです。私たちの体を対象にする形でもエックス線が使われています。例えば、健康診断で撮る胸部のレントゲン写真でも、放射線は活用されています。ただし、この様に単純に人の体の中を見るだけであれば、そんなに強いエネルギーの放射線は必要ありません。ですので、体へのダメージというのは、ほとんどないというふうに考えていいと思います。

その一方で、高線量の放射線、強いエネルギーの放射線を体が浴びますと、どういうことが起こるか、それは細胞の中の最も重要な遺伝子情報が収納されているDNA、これが損傷を受けて切れてしまうことになります。そうしますと、細胞は死滅することになります。こういった作用をうまく使うことによって、私たちは、がん細胞を特異的に放射線で殺すことができるわけです。こういうコンセプトで、がんの放射線治療が行われています。

これから、がんの放射線治療に関してお話をさせていただきたいと思います。まず初めに、そもそも「がんとは何か？」というところを、正常細胞と対比してお話しさせていただきたいと思います。

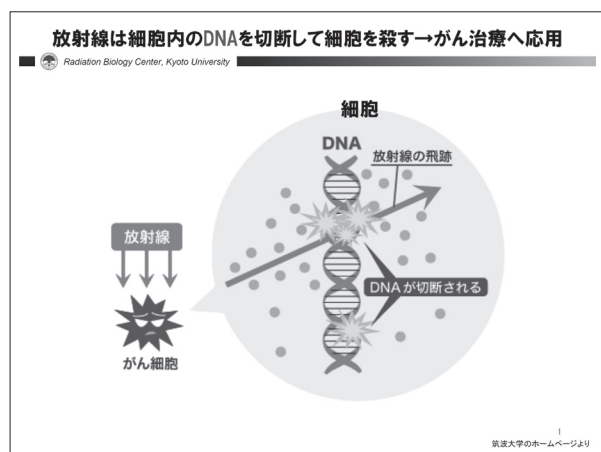
私たちの体、大人の体は、およそ40兆から60兆個の細胞でできていると言われています、それだけ多くの細胞も、もともとは1つの受精卵に由来します。1つの受精卵

が細胞分裂を繰り返しまして、2個、4個、8個、16個、どんどんどんどん分裂していくことによって、人の体はどんどん大きくなってきます。そして成人を迎えますと、それ以上、体は大きくなることはありません。ある一定のサイズまで成長をした後、人の体の成長は止まります。ただ、成長がとまった体の中で、各臓器の中に存在している細胞が、ずうっと何年も何年も存在しているかというと、そうではありません。

例えば、私の肝臓の中で1年前に存在していた細胞と、今私の肝臓の中に存在する細胞、そっくりそのまま同じ細胞が残っている訳ではありません。少なくとも一部の細胞は入れかわっています。つまりどういうことかといいますと、古くなった細胞や、ダメージを受けた細胞がなくなり、それを補う必要が生じたときにだけ細胞が分裂する。こういった細胞の分裂の制御というのが適切に行われている、これが私たちの健康な体の中の状況です。

その細胞分裂の制御というのが、どういうふうに行われているのかというのを説明させていただきたいと思います。

私たちの体は多くの細胞でできています。それぞれの細胞は、勝手に無秩序に分裂する訳ではありません。他の細胞から増殖してくださいというメッセージを受け取ったときに



初めて「これから細胞が分裂します」というふうに分裂をする。メッセージを出す細胞も受け取る細胞も、お互いにニコニコした協調関係にあるわけです。

その一方で、この関係が破綻すると、がんが生じるわけです。例えば、この「分裂して下さい」というメッセージ物質がどんどん、どんどん出てしまい、それを本来は分裂したくはない、分裂する必要のない細胞が受け取った場合、必要もないのに細胞分裂せざるを得ない状況になってしまうわけです。

また、この別のパターンの場合、メッセージは受け取っていないけれども、あたかも受け取ってしまったかのように、勝手に細胞が分裂する。このように2つの細胞の関係が壊れて、細胞がどんどん、どんどん無秩序に分裂を繰り返すようになってしまうと、体の中にがんが生じます。

体の中にがんが生じた場合、私たちはこれを治療しなければなりません。それは、無秩序に増殖する細胞が体の中にあっては、そちらに栄養がとられてしまいますし、また、例えば肝臓の中にがん細胞が生じた場合、正常な肝臓の機能が犯されてしまうからです。

がんに対する代表的な治療法を3つ挙げますと、1つ目は外科手術、これは、がんを物理的に切って除去してしまおうという治療法です。2つ目は、化学療法、これは、無秩序に分裂するがん細胞にとって毒になるような薬、抗がん剤を投与して治しましょうという治療法です。3つ目が、今日お話しする放射線治療、がん細胞のDNAにダメージを与えてがんを殺してしまおうといった治療法です。

ここから、放射線治療の歴史を振り返ってみたいと思います。がんの放射線治療の歴史というのは、レントゲン博士が放射線を発見したところから始まります。レントゲン博士が放射線を見つけたとき、既に放射線が私達の体を透過するということは、見つけられていました。

最初のレポートに、このレントゲンの奥さんの左手の写真が報告されているというのは有名な話です。結婚指輪、金属ですから、放射線が透過できなくて、影になっていたことは有名な話です。

このように放射線は体の中を透過するわけですが、放射線が細胞を殺す作用を持ってるということも、早くから知られていたわけです。

レントゲン博士が放射線を見つけたのは1895年のことですが、驚くべきことに、その翌年の1896年には、既にがんの治療に放射線が使われていた記録が残っています。

当時は、放射線を出すラジウム鉱石が使われていて。がんの部位にそれを近づけて、治療していたそうです。



ただし問題は、その当時、放射線に関する十分な知識がありませんでしたので、がん細胞だけでなく、がん細胞の周りに存在するダメージを受けて欲しくない細胞まで、放射線治療で殺してしまっていたことです。

結局、放射線治療の高精度化の歴史というのは、放射線を如何にがん細胞に集めるか、そして放射線を浴びさせたくない正常細胞に如何に当てないか、いかに防護するかの歴史だったのです。

最新の엑스線の照射装置、放射線治療装置を見てみますと、見るからに高精度化しています。格好いいですね。100年以上の歴史をもって、今いろいろなコンセプトをもとに、がんだけに放射線を集めるということが可能になっています。

それでは、がんにどのように放射線を集中して集めているか、そのコンセプトをご紹介しますと思います。

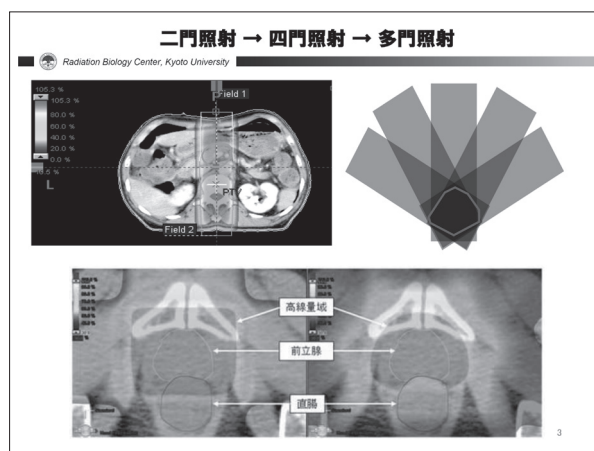
先ほど、放射線は体を透過することができるというお話をしました。例えば、体の前側から放射線を当てた場合、放射線の通り道にあるがん以外の細胞にも放射線が当たってしまっています。これでは正常組織へのダメージがやはり起こってしまいます。それではどうしたらいいのでしょうか？

いろいろな方向から弱い線量の放射線を当てれば、その焦点のところだけに、強い放射線を照射することができる、集めることができる。これが現在の放射線治療のコンセプトです。

例えば、このように2方向から放射線を照射する二門照射と比べまして、例えば四門照射、あるいはもっと多い多門照射をしますと、より腫瘍への集積性を高め、周りの正常細胞への無用な被曝を抑えることができます。

四門照射ですと、当然放射線の線量の高いところというのは、こういうふうに四角形になります。それをもっといろんな方向から集めると、腫瘍の形に合わせて放射線を集中することできる、これが治療のコンセプトです。

ここまででご紹介したコンセプトでは、単一強度の放射線をいろんな方向から当て、それによって、腫瘍の輪郭に合わせて放射線を当てようとするものでした。しか



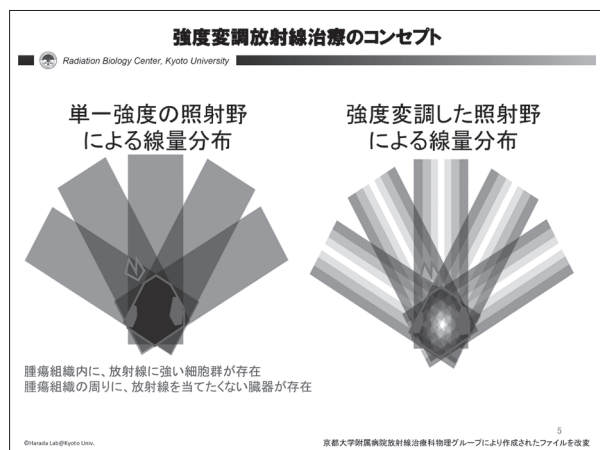
し、これにもまだ弱点があります。それは腫瘍組織の中に、とりわけ放射線に強いがん細胞が存在することです。また腫瘍組織の外に存在する正常組織の中に、放射線に弱い臓器があるということです。

ですので、目指すべき放射線治療の姿というのは、腫瘍の組織の中に存在する放射線に強い細胞群、ここに、より強い放射線を集中照射すること、そして腫瘍組織の周りに存在する放射線を当てたくないような臓器、ここへの線量を下げること、これが目指すべき究極的な姿ということになります。

では、それがどのようにして可能になってきたのでしょうか？ ここで重要なのが、いろいろな方向から当てる放射線の強度に強弱をつければいいのかというコンセプトです。そうして出来上がった治療法が、これからお話しする強度変調放射線治療です。

先ほどお話しした通り、1方向から放射線を当てるときに、放射線の強度に強弱をつけるわけです。そういったものをいろんな方向から当てますと、ターゲットの中に照射された線量の違いを生じさせることができます。また腫瘍のターゲットの外でも線量の違いというのを生じさせることができます。そうしますと、腫瘍の中で、放射線を集めたかったところに、より高線量の放射線を、そして当てたくなかったところへの線量を下げることが可能になります。

これを可能にしているのが、マルチリーフコリメーターという、冒頭に出てきました鉛の遮蔽板です。マルチリーフコリメーター。マルチというのは複数、リーフは葉っぱです。コリメーター、これは遮蔽する鉛の器具のことです。冒頭で触れました通り、エックス線は鉛で遮ることができますので、鉛の板を並べて、それを出したり引っ込めたりすることによって、放射線の強度に強弱をつけることが可能になっています。



出したり入れたりというもののイメージがこれです。腫瘍の形に合わせて、この鉛の板を出したり引っ込めたりすることで放射線、鉛はエックス線を遮蔽しますので、ここは放射線が通ることができない。こういうところだけ通ることができると、そういった形に合わせた放射線をいろんな方向から当てるというコンセプトです。

これによって、どういうふうな線量の勾配ができるかといいますと、腫瘍に合わせて、まず形がきれいに合わせることができますし、そのターゲットの中にも強い放射線を当てているところと弱い放射線を当てているところ、その違いを出すことができます。

それでは、この最強に思えるような強度変調放射線治療なんですけれども、これに弱点はないのかというところが次の問題です。それは腫瘍の動きです。例えば、ターゲットと

なる腫瘍が全く静止している状態でしたら、強度変調放射線治療法を使って、自在に放射線の線量を調節することが出来ます。しかし、例えば肺がんを想像して下さい。肺というのは呼吸に伴って動きますので、肺の中に存在する肺がんというのは、私たちの呼吸に合わせて上下動きます。そのように動く腫瘍をターゲットにした場合、狙った通りに放射線線量に強弱をつけるのは難しくなってしまいます。

それでは、この腫瘍の動きという問題をどのように克服できるのでしょうか？ これまでに、主に2つのコンセプトでこの問題が克服されてきました。

1つは、ITV法という方法です。これは、腫瘍が動く可能性のある範囲全体に放射線を当ててしまおうというコンセプトです。ただし、もう皆さんお分かりだと思いますけども、このコンセプトですと、腫瘍だけではなく、周りの正常組織にも放射線が当たっていますから、副作用が大きいということが懸念されるわけです。

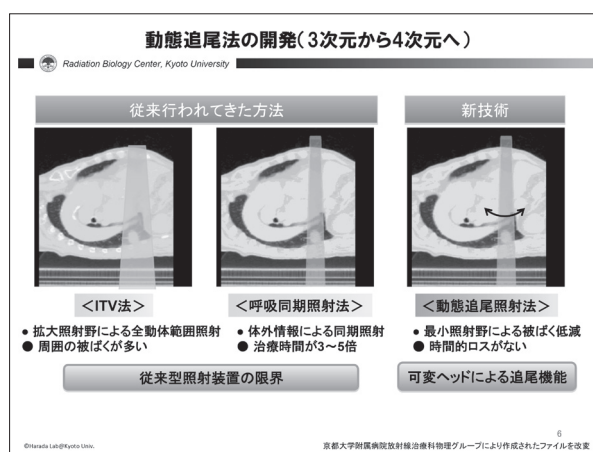
2つ目の方法というのが、呼吸同期照射法というやり方です。これは、動く腫瘍があるエリアに入ったときにだけ、放射線を照射するコンセプトです。このやり方ですと、一見、腫瘍だけ放射線を照射することが出来るわけですが、治療時間が3倍から5倍かかってしまいますので、多くの患者さんを治療することができないという欠点があります。

ですので、何とか、もっと新しい治療法ができないかということで、京大病院と神戸先端医療センターと三菱重工業の共同研究で新しいコンセプトの放射線治療装置が開発されました。それが、動態追尾照射法です。「腫瘍が動くのであれば、それに合わせて放射線を照射する向きを変え、腫瘍を追跡すればいいじゃないか」というコンセプトです。

これによって時間的なロスも少ないですし、このITV法であったような無用な正常組織への照射というのも少なくなります。

しかし、これでもまだ実は全ての問題、放射線治療に付随する全ての問題を克服できたわけではありません。今ご紹介した動態追尾法、この最新の方法を用いてもなお、解決しなければならない問題が存在します。それは、腫瘍の中に放射線抵抗性のがん細胞がいて、それが腫瘍の組織の中のどこにいるのかというのが、まだ明確には明らかになっていなかったということです。放射線抵抗性のがんが何処にいるのか、この質問を解く鍵は、腫瘍組織の中の酸素です。

どういうことかといいますと、冒頭に、強い線量の放射線が細胞のDNAを切って、がん細胞を殺すことができるというお話をしました。しかし、これには実は酸素が必要な



です。酸素がないとDNAを効率よく切ることができないことが分かっています。

逆に言いますと、腫瘍組織の中に酸素があまり供給されていないような領域、低酸素な領域が存在すると、放射線ががん細胞を殺す効果が弱くなってしまうということが懸念されます。

実際にそんな領域があるのかどうかというのを、私たちの研究室でネズミのがんを対象に見てみました。

ここで青色で見えますのが、腫瘍の中に存在する血管です。酸素はこの血管からがん細胞に供給されます。そして、この緑色で見えますのが、酸素が供給されていない低酸素な領域です。腫瘍組織の中に酸素分圧が低い領域が存在することが見てとれます。

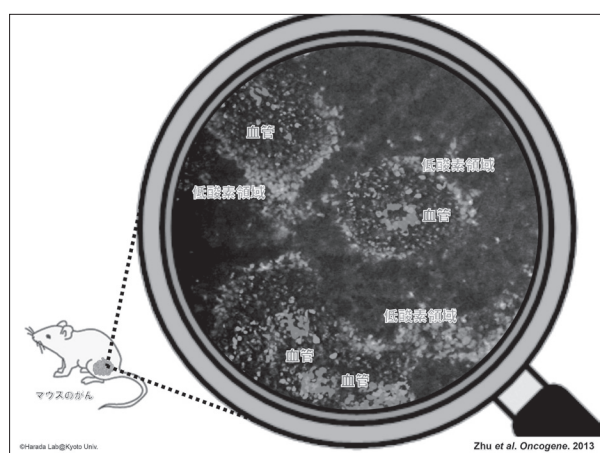
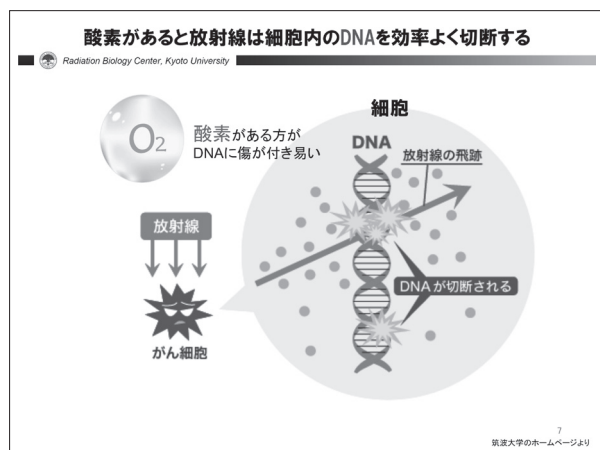
青色の血管から遠いところに緑色の低酸素がん細胞が存在していますけれども、これはある種当然のことで、全ての酸素は血管から供給されますので、血管から離れたところに低酸素な領域が存在している訳です。

そしてもう一つ、この実験結果で重要なポイントがあります。それは、緑で見えるこの低酸素な領域が、放射線に強い、放射線抵抗性であるということを如実に示している点です。

どういうことかと言いますと、実はこのようにカラフルに血管と低酸素を染色する前に、私達はこのがんに対して放射線治療を行っています。この赤色で見える点々は何かと言いますと、DNAの傷です。放射線によって生じたDNAの傷を特殊な試薬で染めている訳です。

ここで強調させていただきたいことは、この赤色の点々が、血管のすぐ近くのがん細胞には多く見られる一方で、緑色で見える低酸素なところでは、圧倒的に少ないということです。これこそが、血管から離れた低酸素な領域で放射線治療がききにくい、DNAに傷が入りにくいということを直接的に示しているデータなのです。

こういったことが分かってきたわけですから、腫瘍の中に存在する低酸素な領域を何かしらの方法でイメージングして、そこに高線量の放射線を照射することができれば良いと考えられています。



そういったコンセプトを実現するためには、放射線抵抗性の低酸素がん細胞が腫瘍の中でどのように動くのか、その動態を解析することが大事になってきます。そこで私たちはまた別の生物学的な実験をしました。

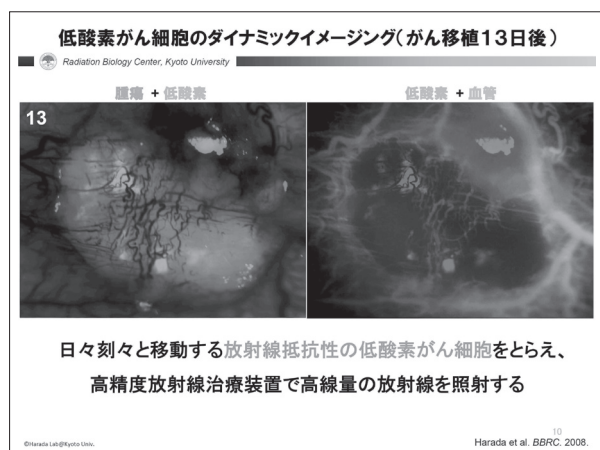
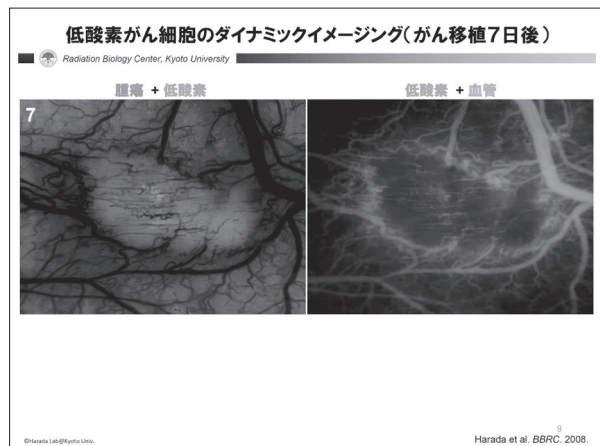
遺伝子組み換えの技術を使いますと、酸素のある状態とない状態とで色を変える癌細胞を人工的に作成することができます。

具体的にお話ししますと、私達は酸素があるとグリーンになって、低酸素になるとグリーンが消えて赤が出てくる。そういった色を変える細胞をつくりました。これをマウスに移植しまして腫瘍（がん）をつくらせて、低酸素がどのように、その場所を変えるのかというのをイメージングしました。

これは移植後、移植の7日後のイメージング像なんですけれども、腫瘍全体が緑色、そして低酸素なところが赤色で見えます。この赤色は、青色で見えますこの血管から遠く離れた、ちょうど腫瘍の真ん中のところに存在することが分かります。これが、この後腫瘍の増殖に伴って、どのように局在を変えるのかというのを連続してイメージングしました。一日おきにイメージングした結果、このように極めてダイナミックに低酸素な領域が、その局在を変えることが分かってきました。

この結果に基づいて私たちが目指していることは、このように日々刻々と移動する放射線抵抗性の低酸素がん細胞、これを何とかしてイメージングして捉えて、そこに高精度の放射線治療装置で高線量の放射線を集中照射する、こういった治療法を確立ことです。

こういった治療法を本当にできるようにするためには、いろんな専門を持った方のチームワークというのが必要です。もちろん医師を中心としたチームになるわけですが、放射線を実際に照射する放射線技師、医学物理士、さらには患者さんのケアをしてくださる看護師や臨床心理士、あとは実際に放射線治療装置を改良していく機械工学に長けたエンジニアの方、さらには放射線抵抗性の細胞というのが腫瘍内のどこにいるのかというのを明らかにする私たちのような生物学者。こういった様々な専門家がチーム



ワークよく新たな治療法の確立に向けて努力していくというのが大事な訳です。大きな可能性を持った若い方々に、この会場にも高校生の方がたくさん来て下さっていますが、皆さんに将来、色々な分野の専門家になって頂いて、是非力を貸していただきたなというふうに考えています。

本日、お話をさせていただくに当たりまして、「講演の最後に、若い方へのメッセージを発信するように」というお題をいただいていた。ここから、私が学生のように、先生から言われて記憶に残っているメッセージをいくつか紹介させていただきたいと思います。

私が高校生だったとき、担任の先生との面談の場で、「あなたはどこの大学へ行きたいんですか、将来は何をしたいですか」と聞かれたときに、「どこどこ大学へ行って、何々がしたいです」と言ったら、「そこは無理だからやめときなさい」とか言われなかったんです。代わりに、「自分のやりたいことに向かって頑張きなさい」、それしか言われませんでした。

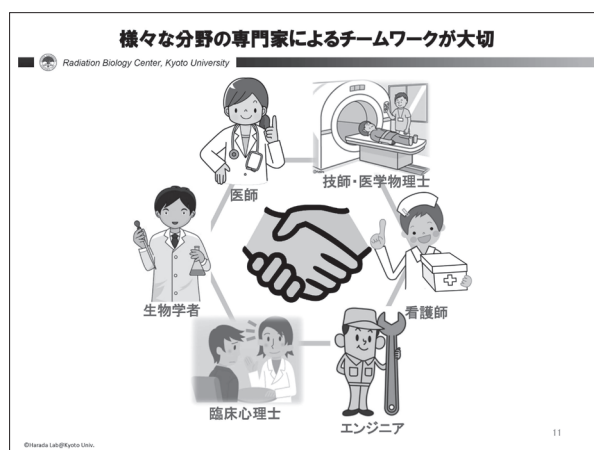
もう一つ覚えている担任の先生からのメッセージは、「人生は極めて長い。あなたには、これからまだ30年、40年、もっと長い時間がある。その長い人生で、熱意を持って何かに取り組むためには、熱意を継続することが重要です。熱意を継続させるためには、どこの大学に入るかではなくて、何をやりたいのかを常に自問自答しなさい。」といったものでした。このメッセージは、私の頭に残っていて、今でもいつも意識していることです。

もう一つ、5年ほど前に京都大学の先生が退官されるときにいただいた言葉がありまして、これを会場の皆さんに私からのメッセージとして、この講演の最後にお伝えしたいと思います。

「突き抜けろ、突き抜けろ、時代を突き抜けろ」という言葉です。

高い志を持って、時代を突破するような大きなことを目指しなさいというものです。私の好きな言葉ですので、皆さんへのメッセージとさせて頂きたいと思います。

ぜひ近い将来、みなさんと一緒に仕事を、研究ですとかいろんなことを一緒にやれるよ



若い皆さんへのメッセージ

- ・ 人生は長い。熱意の継続が必要
- ・ どこの大学に入るかではなく、何をやりたいのかを自問自答
- ・ 高い志や大きな夢

突き抜けろ、突き抜けろ、時代を突き抜けろ！

京大原子伊実験所 名誉教授 小野公二先生

うな場があったらいいなと思っています。

私からのお話は以上です。ご清聴くださいますとどうもありがとうございました。